

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Н. И. Гудзь

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЛАСТИФИЦИРОВАННОГО ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,
г. Львов, Украина,

Проведенный обзор литературы свидетельствует, что не существует единого мнения о негативном влиянии поливинилхлорида (ПВХ) на безопасность содержащихся в поливинилхлоридной упаковке лекарственных средств (ЛС). Из-за хрупкости ПВХ нуждается в прибавлении пластификаторов – веществ, которые придают ему гибкость. Фталатэфиры прибавляются к ПВХ в больших количествах – 25–50% и выше. В качестве одного из 25 пластификаторов-фталатэфиров используется вещество липофильной природы ди-2-этилгексилфталат (ДЭГФ), которое более 50 лет широко применяется в производстве ПВХ. Наиболее уязвимыми к действию ДЭГФ являются новорожденные мальчики, критически больные мальчики, пациенты с травмой и беременные женщины (риск неправильного формирования гениталий у плодов мужского пола). Поэтому следует избегать использования ЛС, которые могут содержать ДЭГФ, этой категорией пациентов. Исследования свидетельствуют о том, что во время фармацевтической разработки ЛС в ПВХ – контейнерах или с использованием систем для внутривенного введения, изготовленных из пластифицированного ПВХ, необходимо изучать процессы взаимодействия ЛС с компонентами упаковки или системы. При проведении исследований необходимо установить количество ДЭГФ, которое мигрирует в раствор из контейнера после стерилизации и в течение срока годности, а также при прохождении раствора через трубки системы.

Ключевые слова: пластифицированный поливинилхлорид, фталатэфиры, перитонеальный диализ, лекарственные средства, упаковка.

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтические продукты производятся и хранятся в различных контейнерах (бутылки, мешки, флаконы, ампулы, шприцы, тубы и др.), изготовленных из стекла, пластика, резины, металла, которые в своём составе содержат неорганические и органические вещества. Цель прибавления этих веществ – целенаправленное изменение свойств основного компонента упаковки. Взаимодействие между компонентами упаковки и ЛС может влиять как на качество последнего, так и самой упаковки [1–8]. Среди возможных источников содержания механических включений в ЛС два связаны с упаковочными материалами и процессом взаимодействия ЛС и упаковки. Надлежащая разработка ЛС и соответствующие процессы производства могут успешно исключить или уменьшить

эти источники механических включений. Dennis Jenke и соавторы рассматривают два вида взаимодействия между ЛС и упаковкой. Первый вид взаимодействия приводит к образованию примеси(ей) и/или механических включений. Второй тип взаимодействия приводит к уменьшению концентрации или активности ЛС в результате адсорбции действующего или вспомогательного вещества на внутренней поверхности упаковки или абсорбции – вещество мигрирует внутрь упаковочного материала). Процесс образования примеси(ей) отображает физико-химический процесс, в результате которого экстрагируемые (органические и/или неорганические химические соединения) мигрируют из упаковочной системы (или изделия медицинского назначения) и накапливаются в качестве продуктов вымывания в ЛС [3, 4, 6, 8, 10, 11]. Рядом авторов было также установ-

лено, что продукты взаимодействия ЛС и упаковочного материала отрицательно влияют на безопасность ЛС [3, 8, 12].

В соответствии с требованиями руководства для промышленности Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами США «Container closure systems for packaging human drugs and biologicals» парентеральные ЛС относятся к лекарственным формам (ЛФ) с *наиболее высоким риском* опасности при введении, глазные ЛФ – с *высоким* уровнем риска. Жидкие парентеральные и глазные ЛФ, а также мягкие глазные ЛФ характеризуются высокой степенью вероятности взаимодействия с первичной упаковкой [2, 8, 13]. Этот факт определяет требования к фармацевтической разработке этой категории стерильных ЛС.

Широкое применение пластифицированного ПВХ в фармации и медицине объясняется его специфическими свойствами: пластичность, гибкость, химическая стабильность, возможность подвергаться стерилизации, отсутствие существенных побочных реакций, простота обработки, низкая себестоимость и хорошее соотношение цена/выход продукции. ПВХ используется как основной материал для производства изделий медицинского назначения, в том числе и как упаковка для крови и ее препаратов, ЛС для внутривенного введения, энтерального и парентерального питания, перитонеального диализа (ПД), блистерной упаковки, а также назогастральных трубок, трубок, используемых в гемодиализе, для экстракорпоральной мембранной оксигенизации и др. [3–7, 14, 15]. С конца 1960-х годов проводятся исследования по изучению вымывания ди-2-этилгексилфталата (ДЭГФ) с ПВХ медицинских изделий и процесса его отложения в тканях животных и людей, поскольку ДЭГФ химически не связан с ПВХ [5, 6, 12, 16, 17].

Целью данной публикации было проанализировать литературные данные по взаимодействию пластифицированного ПВХ с ЛС, о побочных реакциях, обусловленных применением ПВХ в качестве упаковочного материала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы – литературные источники, собственные исследования, интер-

нет-ресурсы, нормативные документы. *Методы* – библиосемантический, концептуального моделирования, аналитический, логический, обобщающий, эмпирический.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных принципов фармацевтического качества является производство ЛС, которые свободны от загрязнений микробиологического, химического и физического происхождения. Несмотря на то, что микробное загрязнение парентеральных ЛС является достаточно хорошо изучено, определено и измеримо, однако по-прежнему трудно достичь производства стерильных ЛС, свободных от загрязнений частицами не микробного происхождения. Это обусловлено, в частности, природой загрязняющих веществ, состоянием фармацевтического производства, а также наличием чрезвычайно чувствительной измерительной техники. Упаковка рассматривается как один из пяти факторов, способствующих образованию посторонних частиц в ЛС. Твердые частицы парентеральных ЛС делятся на два класса в зависимости от источника их происхождения: «внутренние частицы», которые определяются как те, что изначально связаны с раствором, то есть либо не были удалены фильтрацией, либо образуются в результате взаимодействия с упаковкой, и «внешние частицы», которые вносятся в контейнер или раствор в процессе производства [11].

С 1950-х годов пластиковые контейнеры начали использоваться для хранения крови вместо стеклянных бутылок. Основным полимером стал ПВХ благодаря его инертности, стойкости к физическим и химическим факторам: высоким и низким температурам, химическим веществам. Однако из-за хрупкости ПВХ нуждался в прибавлении пластификаторов – веществ, которые придают ему гибкость [4, 5–7]. В коммерческих целях используется от 50 до 100 пластификаторов, среди которых диизононил- и диизодецилфталат, эстеры адипиновой и лимонной кислот (диэтилгексил адипинат, бутирил-три-*n*-гексилцитрат, ацетил-три-*n*-бутирилцитрат), три-(2-этилгексил)-тримелитат (триоктилтримелитат), диизононилэстер циклодигексановой кислоты. Эти пластификаторы мигрируют мень-

ше из ПВХ. Фталатэфиры прибавляются к ПВХ в больших количествах – 25–50% или даже выше. В качестве одного из 25 пластификаторов-фталатэфиров используется ДЭГФ (вещество липофильной природы), которое более 50 лет широко применяется в производстве ПВХ. В основном пластифицированный ПВХ состоит из поливинилхлорида, ДЭГФ (25–50%), эпоксицированного соевого масла (7%), цинка стеарата (0,5%), кальция стеарата (0,5%), стеарамида (1%) [3, 4, 6–8, 10]. Пластификатором выбора для ПВХ является ДЭГФ. Современный рынок нефталатэфирных пластификаторов составляет 8–10% [3].

Медицинские трубки могут содержать даже 80% ДЭГФ, который химически не связан с ПВХ и мигрирует из изделий медицинского назначения в растворы или препараты крови [4]. Возможность миграции ДЭГФ в ЛС с неводной дисперсионной средой и в ЛС, содержащие протеины, была установлена в конце 80-х годов XX века [7]. Поэтому многими исследователями изучаются побочные эффекты ДЭГФ. В частности, новорожденные могут подвергаться повышенному риску из-за малой массы тела. Основными факторами, определяющими степень миграции ДЭГФ в содержимое медицинского изделия, являются исходное количество ДЭГФ, интенсивность механического перемешивания, температура и время хранения ЛС, химическая природа содержимого, степень деградации ПВХ, площадь поверхности изделия [3, 7, 8, 18, 19]. При хранении плазмы крови в течение 21 дня ДЭГФ был обнаружен в концентрации 50 мг/л, крови – 37 мг/л, эритроцитов – 20 мг/л, а при хранении плазмы в замороженном виде ДЭГФ был обнаружен в концентрации 3,85 мг/л [20]. ДЭГФ может вымываться в количествах, которые не превышают 5 мг на 1 л раствора, с пластиковых контейнеров типа Виафлекс, изготовленных из специально разработанной марки ПВХ – PL 146 [21, 22].

В дополнение к основному пластификатору, коммерческие пластифицированные ПВХ содержат другие добавки. Вторичные пластификаторы, такие как эпоксицированные масла, обычно встречаются в ПВХ для медицинского применения. Эти добавки также служат в качестве смазочных материалов и акцепторов кислоты. Кроме того, ПВХ может содержать

третичные добавки, такие как тепловые стабилизаторы (например, соли металлов стеариновой кислоты), тонирующие агенты, а также различные технологические добавки. Jenke и соавторы делят на 4 класса экстрагируемые вещества из пластифицированного ПВХ, связанные с четырьмя основными группами добавок к ПВХ: фталат-экстрагируемые, связанные с первичным пластификатором (ДЭГФ); эпоксицированные жирные кислоты – в качестве примесей или продукты гидролиза вторичного пластификатора (эпоксицированное льняное масло); алифатические амиды; жирные кислоты, связанные с любым вторичным пластификатором или солями стеариновой кислоты [12].

Как свидетельствуют литературные данные, при проведении экспериментов с шариками пластифицированного ПВХ, было обнаружено, что среди основных элементов-металлов, извлеченных из пластифицированного ПВХ в количестве 0,1 мкг/г или выше, присутствовали Ca, Zn, Br, Na, Fe, Mg и Al с доминированием Ca и Zn за счет кальция и цинка стеаратов. Наиболее высокие уровни извлеченных элементов были в экстракте с pH 2,5. Предполагается, что ионный обмен может быть доминирующим механизмом извлечения. Водная среда с pH=2,5±0,1 имела следующий состав: раствор калия хлорида и кислоты хлористоводородной в концентрациях 0,01 М и 0,003 М соответственно; фосфатный буфер с pH 9,5, содержащий 0,0045 М натрия дигидрофосфата и 0,066 М динатрия гидрофосфата, pH которого был откорректирован 1 М раствором натрия гидроксида до pH 9,5. При анализе экстрактов методом газовой хроматографии было установлено, что мало веществ экстрагируется при pH 2,5 и 9,5. Большинство неполярных веществ, составляющих пластифицированный ПВХ, не детектировалось, за исключением низких количеств ДЭГФ. Водные экстракты содержали большие количества более растворимого 2-этил-1-гексанола, который является продуктом деградации ДЭГФ. Раствор с pH 9,5 также содержал небольшое количество нескольких жирных кислот и моно-(2-этилгексил)-фталат (МЭГФ), что отражает их повышенную растворимость при pH выше pKa [12].

Проводятся исследования и в направлении изучения изменения концентрации

или биологической активности активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) при их хранении в ПВХ-контейнерах, при использовании трубок для внутривенного применения [4, 23]. Фенилэфрин гидрохлорид (ФХ), концентрат 10 мг/мл, разбавляли 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций до концентрации 200 мкг/мл и 400 мкг/мл и хранили при комнатной температуре (23–25)°С в ПВХ контейнерах. Стабильность растворов ФХ изучали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в следующие дни: 0, 7, 14, 21, 30, 45 и 60. Растворы ФХ в 200 мкг/мл и 400 мкг/мл в ПВХ контейнерах были физически стабильными в течение всего 60-дневного периода исследования (деградация ФХ составляет $\leq 5\%$). Стабильность ФХ в ПВХ контейнерах даёт возможность готовить растворы в запас и сохранять их в отделениях госпиталей для немедленной доставки пациенту в случае необходимости [23].

При проведении исследований с противораковым липофильным АФИ доцетакселем с использованием системы для внутривенного введения было обнаружено физическое взаимодействие полисорбата 80 и ДЭГФ, который мигрирует в раствор с трубок, содержащих 25 % ДЭГФ. Во время прохождения 100 мл раствора (содержащего 0,9% натрия хлорида, 20 мг доцетакселя, 540 мг полисорбата 80 и 395 мг этанола безводного) через такие трубки ДЭГФ взаимодействует с полисорбатом, в результате чего уменьшается растворимость доцетакселя, который осаждается на трубках, что может привести к уменьшению дозы. Данный эффект не наблюдали при использовании трубок, содержащих 10% ДЭГФ или изготовленных с использованием полиолефинов [4]. По данным литературы, значительная часть АФИ не совместима с ПВХ. Среди них кальцитриол, хлордиазепоксид, диазепам, гепарин, изосорбита нитрат, нитроглицерин, тиопентал, варфарин [3].

При исследовании стабильности инфликсимаба (моноклонального антитела, связывающего провоспалительный цитокин – альфа-фактор некроза опухолей) в концентрации 100 мг в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в ПВХ контейнерах было установлено, что при хранении при температуре 4°С в течение 14 дней он не утрачивает своей биологической активности [24].

ДЭГФ обнаруживается в жидкостях и тканях организма. Основными метаболитами ДЭГФ являются моно-(2-этилгексил)-фталат (МЭГФ), 2-этилгексанол и фталевая кислота. Около 50% ДЭГФ элиминируется через 8–12 часов в неизменном виде и в форме метаболитов почками и с калом [7, 18, 20, 25]. МЭГФ является еще более токсичным, чем ДЭГФ [5, 6, 18]. В исследованиях на крысах и мышах было показано токсическое воздействие ДЭГФ и МЭГФ на печень, почки, и семенники. Сделаны предположения об их канцерогенности, а также репродуктивной и эндокринной токсичности [5, 7]. Предполагается, что канцерогенность опосредована через пролиферацию пероксидом. Такой механизм канцерогенности является специфическим для крыс и мышей и не наблюдается в печени человека. Поэтому ДЭГФ считается не канцерогенным для человека. Уменьшение активности семенников у молодых самцов мышей было необратимым и происходило при гораздо более низких дозах по сравнению со взрослыми крысами [7]. Потенциальные мигрирующие вещества (силиконовое масло, МЭГФ, ДЭГФ, полициклические ароматические углеводороды, алкилфенолы, металлы и т.д.) в исследованиях на животных также показали иммуногенный эффект: усиливали иммунный ответ организма на антиген или действовали как общие иммунные модуляторы, увеличивая или уменьшая регуляцию специфических цитокинов [8]. Поэтому в связи с выявленными в исследованиях на грызунах токсическими эффектами ДЭГФ, к наиболее уязвимым к действию ДЭГФ относятся новорожденные мальчики, критически больные мальчики, пациенты с травмой и беременные женщины (риск неправильного формирования гениталий у плодов мужского пола). Поэтому следует избегать использования ЛС, которые могут содержать ДЭГФ [3, 7]. В соответствии с Регламентом Европейского Союза № 143/2011 ДЭГФ классифицируется как токсическое для репродуктивной системы вещество (категория 1В) и после 21 февраля 2015 г. запрещается его использование без специального разрешения. Однако пункт 17 этого регламента указывает на то, что требования Регламента ЕС № 1907/2006 не применяются в случаях использования ДЭГФ бензилбутилфталата и дибутилфталата в составе первичной

упаковки лекарственных средств, так как аспекты безопасности первичной упаковки ЛС обеспечиваются положениями Директив 2001/82/ЕС и 2001/83/ЕС [26].

Перитонеальный диализ (ПД) – одна из разновидностей заместительной почечной терапии. В мире 12% пациентов (около 200 000) с хронической болезнью почек находятся на ПД. Эта разновидность диализа предполагает введение в абдоминальную полость и выведение от 3 до 5 раз в сутки от 6 до 10 л раствора [5]. Длительное воздействие ДЭГФ на организм человека наблюдается при проведении гемодиализа, бесперерывного амбулаторного ПД, трансфузий компонентов крови при лейкомии, апластической анемии, парентеральном и энтеральном питании в связи с большими объемами растворов, которые вводятся в организм пациента или которые контактируют через полупроницаемую мембрану в гемодиализаторах [5, 15]. Система упаковки для ПД включает ПВХ мешок с раствором для ПД, контейнер для дренажа диализата, трубки подачи раствора для ПД или вывода диализата. Одним из факторов повышенной миграции компонентов упаковки является термическая стерилизация этих растворов. Растворы для ПД стерилизуются насыщенным паром при температуре 121°C в течение 15–60 мин [9, 27]. В соответствии с требованиями монографии Европейской фармакопеи для растворов для ПД, упаковкой могут быть твердые или полутвердые, гибкие пластиковые или стеклянные контейнеры [28]. При контакте Экстранила или Дианила с ПВХ-контейнером последний может выделять некоторые из его химических компонентов в небольших количествах в течение срока годности, например, ДЭГФ до 5 ppm (5 мг на 1 л раствора) (производства компании «Baxter Healthcare Corporation») [21, 22].

Безопасность пластификаторов в изделиях для медицинского применения оценивали в США, Японии и Европейском Союзе в течение более 10 лет. В 2011 году Национальная комиссия по развитию и реформам Китая выпустила каталог промышленных структурных изменений, исключив контейнеры из ПВХ для инфузионных растворов и пищевых продуктов. Несмотря на то, что контейнеры для ПД не были включены в этот список, наличие

высоких концентраций ДЭГФ у пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД), побудило производителей искать новые материалы для изготовления контейнеров для ПД. В Китае фирма HUAREN производит растворы для ПД в контейнерах, не содержащих ПВХ. Состав этих растворов идентичен составу ЛС Дианил производства фармацевтической компании «Baxter», Германия [5]. В настоящее время большинство растворов для ПД и замещающих растворов для применения в непрерывной почечной заместительной терапии производятся в ПВХ контейнерах. Компания «RENOLIT SE» (Германия) выпускает полипропиленовые или ПВХ контейнеры для перитонеальных диализных растворов, которые дополняются ПВХ контейнером для дренажа диализата. Хорошая прозрачность ПВХ-контейнера для дренажа дает возможность проверять внешний вид диализата [17]. Фармацевтическая компания «Baxter Healthcare Corporation» производит ЛС с номинальным объемом 5 л «PRISMASOL» в поливинилхлоридных и полиолефиновых контейнерах и «PHOXILLUM» в ПВХ контейнерах. Эти растворы применяются в качестве замещающих растворов при постоянной заместительной почечной терапии для замещения объема плазмы, удаленного в результате ультрафильтрации, а также для коррекции водно-электролитного баланса организма при гемофильтрации, гемодиофильтрации и как диализные растворы при длительном гемодиализе и длительной гемодиофильтрации [21].

На основании результатов оценки безопасности Центр устройств и радиологического здоровья Администрации пищевых продуктов и лекарственных средств Администрации США (Center for Devices and Radiological Health U.S. Food and Drug Administration) считает, что для пациента не существует практически никакого риска, связанного с количеством ДЭГФ, выделенного из ПВХ-контейнеров, после инфузии кристаллоидных растворов (например, физиологического раствора, D5W, Рингера лактата). Однако существует небольшой риск при хранении в ПВХ-контейнерах ЛС, которые требуют разведения перед медицинским применением. На основе последних данных очень мало ДЭГФ высвобождается в растворы для ПД.

Поэтому незначителен соответствующий риск системных эффектов, которые могут развиваться после ПД. Nassburger и др. (1987) определяли количество ДЭГФ в растворах для ПД в диапазоне от 4 до 11 мкг/л. Сугимура и соавт. (2001) установили концентрации ДЭГФ в таких растворах в диапазоне концентраций от 1,1 до 3,7 мкг/л. Однако Mettang и др. (1996) обнаружили ДЭГФ в пределах от 21 до 130 мкг/л. При проведении ПАПД в объеме 8 л раствора в сутки, верхняя граница введенного количества ДЭГФ составит около 1 мг/сутки (130 мкг/л • 8 л/сутки). Так как значительная часть ДЭГФ не абсорбируется, поскольку ДЭГФ удаляется с перитонеальной полости при дренаже диализата, вводимая доза 1 мг/сутки, вероятно, превышает поглощенную дозу [20]. При измерении концентрации ДЭГФ в плазме гемодиализных пациентов до и после гемодиализа было установлено, что преддиализная концентрация была в пределах 0,01–0,25 мкг/мл, а последиализная – 0,40–1,01 мкг/мл. Также была установлена сильная позитивная корреляция между концентрацией ДЭГФ и количеством лет нахождения на гемодиализе [25].

У пациентов, которые подвергаются воздействию ДЭГФ и МЭГФ при ПАПД, может развиваться перитонеальный склероз, который не зависит от системно поглощенной дозы ДЭГФ. Перитонеальный склероз является серьезным осложнением ПД. Исследователи считают, что в дополнение к нефизиологическому значению рН и повышенной осмолярности растворов, содержанию лактат-ионов, ДЭГФ также играет роль в патогенезе перитонеального склероза. Исследования на животных показали, что перитонеальный склероз наблюдался у крыс после внутрибрюшинного введения ДЭГФ в дозе 0,05 мг/кг/день в течение 7 дней. Растворы для ПД, которые хранились в ДЭГФ-содержащих контейнерах, стимулировали пролиферативную способность перитонеальных фибробластов, тогда как в растворах, которые хранились в контейнерах, не содержащих ДЭГФ, не наблюдалось такого эффекта (Clear-Flex, BIEFFE). Предполагается, что пролиферация перитонеальных фибробластов является начальным этапом в процессе утолщения перитонеальной мембраны и ее склероза. Было показано, что воздействие *in*

vitro раствора для ПД в контейнерах, содержащих ДЭГФ, на перитонеальные Т-лимфоциты и макрофаги приводило к увеличению высвобождения IL-1 и гамма-интерферона и уменьшению высвобождения простагландина E2 и цитокина. Последний ингибирует синтез коллагена, по сравнению с воздействием на эти клетки раствора (Clear-Flex, Bieffe). Работа Stabellini и др. (1998) также подтверждает способность ДЭГФ стимулировать фибробласты и вызывать фиброз. Также интересно отметить, что повторное внутрибрюшинное введение ДЭГФ у крыс приводило к снижению скорости и степени всасывания этого соединения из брюшной полости, что может быть вызвано утолщением перитонеальной мембраны. Такой вывод также можно было бы объяснить фиброзом перитонеальной мембраны и уменьшением перитонеальной абсорбции ДЭГФ. Вышеуказанные исследования подтверждают роль ДЭГФ в развитии перитонеального склероза. Клиническую значимость перитонеального склероза нельзя недооценивать, поскольку пациентов с пониженной диализной способностью перитонеальной мембраны переводят на ГД. При проведении непрерывного амбулаторного ПД пациент подвергается действию ДЭГФ в количестве 2–20 мкг/кг/сутки, которое рассчитано на основании измеренной концентрации ДЭГФ в плазме крови [3, 15, 25].

В мире продолжают проводиться исследования по изучению рисков при применении ЛС в ПВХ-контейнерах, замене ДЭГФ на более безопасные пластификаторы, ПВХ на другие полимеры, а также по модификации уже существующих материалов [7]. В тоже время производители не должны вводить другие риски, связанные с изменениями материала, например, более слабую сварку или увеличение хрупкости контейнеров. Полиолефины представляют собой типичные полимеры, состоящие из одного типа мономеров, и не содержат пластификаторов. Наиболее распространенными разновидностями полиолефинов является полиэтилен (ПЭ) и полипропилен (ПП). ПЭ характеризуется высокой газопроницаемостью, хорошей термостойкостью и высокой устойчивостью. Он влияет на реактивность тромбоцитов, в то время как ПП сильно влияет на реактивность тромбоцитов и адгезию

тромбоцитов, приводя к уменьшению их количества. В то же время замена обычных ПВХ-контейнеров для хранения крови создает технические проблемы из-за положительного влияния молекул ДЭГФ на мембраны эритроцитов. Использование бутирил-три-*n*-гексилцитрата значительно удорожает продукцию и ограничивает применение термической стерилизации [3, 6–8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы свидетельствует, что не существует единого мнения о негативном влиянии ПВХ на безопасность содержащихся в них ЛС. Эти исследования свидетельствуют о том, что во время фармацевтической разработки ЛС в ПВХ-контейнерах или с использованием систем для внутривенного введения, изготовленных из пластифицированного ПВХ, необходимо изучать процессы взаимодействия ЛС с компонентами упаковки или системы. При проведении исследований необходимо установить количество ДЭГФ, которое мигрирует в раствор из контейнера после стерилизации и в течение срока годности, а также при прохождении раствора через трубки системы.

SUMMARY

N. I. Hudz

INTERACTION OF PLASTICIZED POLYVINYLCHLORIDE WITH MEDICINAL PREPARATIONS

The literature review suggests that there is no single consensus on the negative impact of polyvinylchloride (PVC) on the safety of medicinal preparations (MP) stored in PVC containers. Because of fragility PVC needs addition of plasticizers, substances that give it flexibility. Phthalate esters are added to PVC in large and even more amounts (25–50%). Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), a substance of lipophilic nature, which has been widely used in the production of PVC for more than 50 years is used as one of 25 plasticizers-phthalate esters. Newborn boys, critically ill boys, patients with trauma and pregnant women (the risk of genitals malformation in male fetuses) are the most vulnerable to the action of DEHP. Therefore this category of patients should avoid taking medicinal preparations that may contain DEHP. These studies

indicate that during pharmaceutical development of medicinal preparations in PVC containers or using intravenous systems made from plasticized PVC it is necessary to study interaction of a medicinal product with package constituents or the system. When carrying out studies it is necessary to adjust the amount of DEHP that migrates from the container to the solution after sterilization and during the shelf life as well as during the passage of the solution through the system tubes.

Keywords: plasticized polyvinylchloride, phthalate esters, peritoneal dialysis, medicinal preparations, package.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудзь, Н. И. Проблемы использования стеклянных контейнеров для стерильных растворов / Н. И. Гудзь // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник науч. трудов, вып. 70. – Волгоград, 2015. – С. 104–107.

2. Гудзь, Н. И. Особые требования к упаковке для жидких парентеральных и глазных лекарственных форм / Н. И. Гудзь // Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту: матеріали III науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (15 квітня 2016 р.) – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 90–91.

3. DEHP Exposure. Effects of plasticizers on health and environment [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.safeinfusiontherapy.com/documents/Products/130614_DEHP_Exposure_6069089_M.pdf. – Дата доступа: 09.05.2017.

4. Park, K. H. Stability study of docetaxel solution (0,9%, saline) using Non-PVC and PVC tubes for intravenous in polyvinyl chloride bags for intravenous administration / K. H. Park, D. J. Chung // Biomaterial Research. – 2015. – № 2 (19). – P. 1–5. DOI 10.1186/s40824-014-0023-x.

5. Safety and effectiveness evaluation of a domestic peritoneal dialysis fluid packed in non-PVC bags: study protocol for a randomized controlled trial / J. Zhou [et al.] // Trials. – 2015. – № 16. – С. 592–596.

6. Screening study on hemolysis suppression effect of an alternative plasticizer for the development of a novel blood container made of polyvinyl chloride / Y. Haishims [et al.] // J. Biomed Mater Res Part B, 2014. – 102B. – P. 721–728.

7. Simmchen, J. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags / J. Simmchen, R. Ventura, J. Segura // *Transfusion Medicine Reviews*. – 2012. – 26 (1). – P. 27–37 [http://www.tmrviews.com/article/S0887-7963\(11\)00056-3/abstract](http://www.tmrviews.com/article/S0887-7963(11)00056-3/abstract). doi: 10.1016/j.tmr.2011.06.001.
8. The product quality research institute (PQRI) leachables and extractables working group initiatives for parenteral and ophthalmic drug product (PODP) / D. Paskiet [et al.] // *PDA J Pharm Sci and Tech.* – 2013. – 67. – P. 430–447.
9. Гудзь, Н. И. Обоснование состава перитонеальных диализных глюкозосодержащих растворов / Н. И. Гудзь // *Вестник фармации*. – 2015 г. – №2(68). – С. 33–34.
10. Гульпа, В. С. Визначення рівня міграції діетилгексилфталату в інфузійні розчини з полівінілхлоридних упаковок / В. С. Гульпа, Р. С. Коритнюк, В. В. Трохимчук // *Вісник фармації*. – 1999. – № 2. – С. 65–66.
11. Langille, S. E. Particulate Matter in Injectable Drug Products // *PDA J. Pharm. Sci. and Tech.* – 2013, – 67. – P. 186–200. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://journal.pda.org/content/67/3/186>. – Дата доступа: 09.05.2017.
12. Jenke, D. Extractables characterization for five materials of construction representative of packaging systems used for parenteral and ophthalmic drug products / D. Jenke [et al.] // *PDA J Pharm Sci and Tech.* – 2013. – №67. – P. 448–511.
13. Guidance for Industry. Container closure systems for packaging human drugs and biologics. Chemistry, manufacturing, and controls documentation [Электронный ресурс]. – 1999. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070551.pdf>. – Дата доступа: 09.05.2017.
14. Технологія виробництва інфузійних розчинів у полівінілхлоридних контейнерах / І. В. Шевченко [та інш.] // *Вісник фармації*. – 2005. – 3 (43). – С. 76–78.
15. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update) // Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks.
16. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review / J. A. Tickner [et al.] // *Am J Ind Med.*, 2001. – 9 (1). – P. 100–111. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148020>. – Дата доступа: 09.05.2017.
17. CAPD Solution Packaging System [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.renolit.com/medical/en/products/capd-solution-packaging-system/>. – Дата доступа: 09.05.2017.
18. Safety assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080457.pdf>. – Дата доступа: 09.05.2017.
19. Latini, G. Materials degradation in PVC medical devices, DEHP leaching and neonatal outcomes / G. Latini, M. Ferri, F. Chiellini // *Curr. Med. Chem.*, 2010. – 17 (26). – P. 2979–2989. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858177>. – Дата доступа: 09.05.2017.
20. Textbook of Peritoneal Dialysis R. Gokal, Ramesh Khanna, Raymond T. Krediet, K.D. Nolph [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://books.google.com.ua/books?id=LHIPCQAAQBAJ&pg=PA260&lpg=PA260&dq=pvc+of+peritoneal+dialysis&source=bl&ots=RsAVHWiyjW&sig=BfzoRzEPgVN1M5W-nAHh-Oq9EyI&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwiztPf1tjQAhXB3SwKHUeSDzwQ6AEIzAB#v=onepage&q=pvc%20of%20peritoneal%20dialysis&f=false> (253 p) . – Дата доступа: 09.05.2017.
21. EXTRANEAL (icodextrin) Peritoneal Dialysis Solution, Single Bag (AMBU-FLEX II Container); 7.5% Icodextrin in an electrolyte solution with 40 mEq/L lactate; Fill Volume 2000 mL; Container Size 3000 mL [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ecatalog.baxter.com/ecatalog/loadproduct.html?cid=20016&lid=1000%201&hid=20001&loadroot=true&categoryId=38532&pid=822955>. – Дата доступа: 09.05.2017.
22. Highlights of prescribing information [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.baxterpi.com/pi-pdf/Dianeal_PI.pdf. – Дата доступа: 09.05.2017.
23. Jansen, J. J. Evaluation of phenylephrine stability in polyvinyl chloride bags / J. J. Jansen, A. R. Oldland, T. H. Kiser // *Hosp Pharm* 2014;49(5):455–457; doi:

10.1310/hpj4905-455.

24. Ikeda, R. Stability of infiximab in polyvinyl chloride bags / R. Ikeda // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2012. – № 17. – P. 1509–1512.

25. European Union Risk Assessment Report. bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). 2nd Priority List Volume: 80. Swedish Chemical Agency, 2008.

26. Commission regulation (EU) No 143/2011 of 17 February 2011 amending Annex XIV to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals ('REACH') [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.reach-compliance.eu/english/legislation/docs/launchers/authorisation/launch-2011-143-EC.html>. – Дата доступа:

09.05.2017.

27. Hanrahan, C. T. The challenges of heat sterilization of peritoneal dialysis solutions: is there an alternative? / C. T. Hanrahan, R. Himmele, J. A. Diaz-Buxo // Adv. Perit. Dial. – 2012. – Vol. 28. – P. 126–130.

28. European Pharmacopoeia, 8-th ed. – 2014. – 3656 p.

Адрес для корреспонденции:

79010, Украина,
г. Львов, ул. Пекарская, 75,
Львовский национальный
медицинский университет
им. Данила Галицкого,
кафедра технологии лекарств и биофармации,
тел.: +38 (032) 276-85-84,
e-mail: natali_gudz@ukr.net,
Гудзь Н. И.

Поступила 10.05.2017 г.